

doi : 10.52485/19986173_2021_2_56
УДК 616.155.194.5-053.32

Кочерова В.В., Попова Н.Г.

ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. Оценить степень тяжести анемии недоношенных, лабораторные показатели периферического анализа крови (MCV, MCH, MCHC), уровень железа сыворотки крови, ферритина у недоношенных детей разных гестационных сроков. Оценить эффективность консервативной терапии и потребность в заместительных трансфузиях в зависимости от срока недоношенности

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 82 истории болезни недоношенных детей разных сроков гестации. Из них экстремально недоношенных $n=12$, очень недоношенных $n=36$ детей, умеренно недоношенных $n=27$ и поздних недоношенных $n=7$ младенцев. Проанализированы частота развития анемии, степень ее тяжести, показатели общего анализа крови (MCV, MCH, MCHC), железа сыворотки крови, ферритина в зависимости от срока гестации.

Результаты. У экстремально недоношенных (ЭН) детей анемия развивалась у 100%, тяжелая и среднетяжелая форма - у 16,7%, легкая у 66,6%, у очень недоношенных (ОН) анемия диагностировалась у 94,6%, из них тяжелая форма в 5,6%, среднетяжелая – 22%, легкая 67%. В группах детей более 32 недель гестации тяжелые формы не выявлены. У младенцев с ЭН уровень железа в 2 недели Ме 10,6 мкмоль/л [8,8; 12,1], что значимо ниже, чем в группах сравнения: со сроком гестации 29-32 нед - 15,95 мкмоль/л [12,3; 18,9], ($p=0,007$), 32-34 недели недоношенности - 21,6 мкмоль/л [15,8; 20,5] ($p=0,0002$), у поздних недоношенных- 21,3 мкмоль/л [16,2; 23,8]. Ферритин сыворотки в группе ЭН 58,4 мкг/л [52,8; 71,7], статистически значимо ниже уровня у детей с ОН его уровень 165,5 мкг/л [77,3; 195] различие $p=0,03$. Показатели общей железосвязывающей способности сыворотки, MCV, MCH не отражали этиологию анемии, MCHC снижен во всех группах недоношенных. При пероральной дотации 3-х валентного железа в лечебных дозах значимое повышение уровня железа сыворотки крови определено в группе ЭН до лечения 10,65 мкмоль/л [8,2; 12,1] через 2 недели 21,95 [17,8; 23,9] $p=0,011$. У младенцев групп сравнения значимого повышения уровня железа сыворотки не получено.

Заключение. Тяжелые и среднетяжелые степени ранней анемии недоношенных диагностируются в группах экстремально и очень недоношенных детей. Значимый дефицит железа сыворотки крови выявлен у экстремально недоношенных в возрасте 2 недель жизни. MCHC менее 33,1% зарегистрированы во всех группах недоношенных детей, является маркером ранней анемии недоношенных. Дотация железа в лечебной дозе требуется детям с ЭН, при невозможности энтеральных форм целесообразно назначать парентеральные формы препарата.

Ключевые слова: ранняя анемия, недоношенность, ферритин, переливание эритроцитарной массы, эритропоэтин, препараты 3-х валентного железа.

Kocherova V.V., Popova N.G.

FEATURES OF ANEMIA IN PREMATURE CHILDREN IN THE NEONATAL PERIOD Chita State Medical Academy, 672000, Chita, 39A Gorky str.

The aim of the research. To study the severity of anemia of prematurity, laboratory parameters of peripheral blood analysis (MCV, MCH, MCHC), the level of iron in blood serum, ferritin in premature infants of different gestational periods. To assess the effectiveness of conservative therapy and the need for substitution transfusions depending on the term of prematurity.

Materials and methods. 82 medical histories of preterm infants of different gestational periods were retrospectively analyzed. Of these, 12 children were extremely premature, 36 children were very premature, 27 were moderately premature, and 7 were late premature.

Results. In extremely premature (EN) infants, anemia developed in 100%, severe and moderate form - in 16.7%, mild in 66.6%, in very premature infants (OH) anemia was diagnosed in 94.6%, of which severe form in 5.6%, moderate – 22%, light – 67%. In groups of children over 32 weeks of gestation, severe forms were

not identified. In infants with EN, the iron level at 2 weeks Me 10.6 $\mu\text{mol} / \text{l}$ [8.8; 12.1], which is significantly lower than in the comparison groups: with a gestational age of 29-32 weeks - 15.95 $\mu\text{mol} / \text{l}$ [12.3; 18.9], ($p = 0.007$), 32-34 weeks of prematurity - 21.6 $\mu\text{mol} / \text{L}$ [15.8; 20.5] ($p = 0.0002$), in late prematurity - 21, 3 $\mu\text{mol} / \text{L}$ [16.2; 23.8]. Serum ferritin in the EN group is 58.4 $\mu\text{g} / \text{L}$ [52.8; 71.7], statistically significantly lower than the level in children with OH, its level is 165.5 $\mu\text{g} / \text{L}$ [77.3; 195], the difference is $p = 0.03$. Indicators of the total iron-binding capacity of serum, MCV, MCH did not reflect the etiology of anemia, MCHC is reduced in all groups of premature babies. With oral subsidization of 3-valent iron in therapeutic doses, a significant increase in the level of iron in blood serum was determined in the EN group before treatment 10.65 $\mu\text{mol} / \text{L}$ [8.2; 12.1] after 2 weeks 21.95 [17.8; 23.9] $p = 0.011$. In infants of the comparison groups, no significant increase in serum iron levels was obtained.

Conclusion. Severe and moderate degrees of early anemia of preterm infants are diagnosed in groups of extremely and very preterm infants. A significant deficiency of serum iron was found in extremely premature infants at the age of 2 weeks of life. MCHC less than 33.1% registered in all groups of premature babies, is a marker of early anemia of premature babies. Iron supplementation in a therapeutic dose is required for children with EN; if enteral forms are impossible, it is advisable to prescribe parenteral forms of the drug.

Keywords: early anemia, prematurity, ferritin, red blood cell transfusion, erythropoietin, iron medicine.

Рождение детей раньше срока составляет большую медицинскую, социальную и экономическую проблему. Развитие технологий выхаживания глубоко недоношенных детей привело к увеличению выживания младенцев с экстремально низкой массой тела при рождении. У этой группы детей в неонатальном периоде реализуются заболевания, не характерные для доношенных младенцев. Анемия неонатального периода является одним из заболеваний, характерных для недоношенных детей со сроком гестации менее 34 недель [1].

Ранняя анемия недоношенных (РАН) реализуется, начиная с 2-3 до 10 недели жизни. У экстремально недоношенных младенцев развитию ранней анемии способствуют:

- 1) недополучение крови при раннем пересечении пуповины;
- 2) укороченная жизнь эритроцитов с пролонгированной циркуляцией клеток с фетальным гемоглобином;
- 3) повышенные потери железа со стулом;
- 4) флеботомические потери вследствие многократных заборов крови на анализы;
- 5) развитие сопутствующей патологии, сопровождающейся нарушением усвоения перорального железа (позднее начало энтерального кормления, некротизирующий энтероколит, хирургические операции на кишечнике, вторичные мальабсорбции);
- 6) обсеменение кишечника недоношенного ребенка грамотрицательными, гемолитическими штаммами, сопровождающееся потерями железа через кишечник;
- 7) незрелость почечной ткани со сниженной выработкой гликопротеинового гормона – эритропоэтина приводит к дефициту выхода из костного мозга новых эритроцитов, т.е. является вариантом гипорегенераторной анемии.

Помимо этого, значение имеет отсутствие «депо» железа. Поступление железа от матери к плоду против градиента концентрации происходит в третьем триместре благоприятно протекающей беременности. В случае рождения детей на сроке 22-32 недели гестации не успевает поступить от матери достаточное количество железа и не формируется его запас в органах ретикуло-эндотелиальной системы [2-4].

В возрасте 2-4 месяцев жизни развивается поздняя анемия недоношенных, причиной которой является:

- 1) интенсивный рост младенца;
- 2) дефицит запаса железа и недостаточное его поступление с питанием, сниженное усвоение в кишечнике;
- 3) нехватка витаминов (группы В, А, Е, С);
- 4) недостаток белка (потребности недоношенных в белке выше, грудное молоко не обеспечивает потребности);
- 5) наличие хронических соматических заболеваний.

В раннем возрасте у недоношенных детей реализуется полидефицитная анемия, в том числе связанная с нестабильностью эритроцитарных мембран [5, 6].

Диагностическими критериями ранней и поздней анемии недоношенных являются показатели гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, MCV (средний объем эритроцита), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах), MCHC (показатель насыщенности эритроцитов гемоглобином), уровень сывороточного железа, ферритина, трансферрина, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС). Однако у недоношенных младенцев, особенно со сроком гестации менее 28 недель, имеются особенности строения эритроцитов, их размеров и насыщения гемоглобином, что искажает диагностику и оценку анемического синдрома. Эритроциты недоношенных младенцев имеют крупные размеры, в сравнении с детьми, родившимися в срок. Отмечается пролонгированная циркуляция гемоглобина F (фетального), высокие показатели MCV, MCH, несмотря на недостаточный уровень железа в крови. Данные особенности лабораторных показателей не могут быть специфичными, надежными маркерами дефицита железа, в отличие от диагностики железодефицитной анемии в других возрастных группах [7, 8]. Еще одним критерием дефицита железа в организме является определение сывороточного ферритина (комплекс трехвалентного железа и белка апоферритина) и трансферрина (транспортный белок). Поскольку повышение ферритина, трансферрина возникают не только при анемии, но и при инфекционных, иммунных заболеваниях, высокие их уровни не могут служить надежным показателем обеспеченности организма железом [9, 10].

Анемии у детей в возрасте старше 2 недель разделяют по степеням тяжести: легкая степень диагностируется при гемоглобине 110-90 г/л, средняя степень – 90-70 г/л, тяжелая степень – менее 70 г/л [5]. В проекте клинических рекомендаций РАН, предложенном «Российским обществом неонатологов» (2021 г), предлагается иной подход к диагностике анемии. Анемический синдром диагностируется при снижении уровня гемоглобина и/или гематокрита более, чем на 2 стандартных отклонения. Для возраста 2 недели, в котором мы диагностировали развитие анемического синдрома, предложенные нормативы гемоглобина 165 г/л, а $-2SD$ соответствуют 125 г/л. На момент проведения анализа мы использовали критерии предложенные Румянцевым А.Г. и соавт, 2015 [5].

Профилактика анемического синдрома у младенцев включает: выявление и лечение анемии у матерей, достаточное получение крови после рождения (пересечение пуповины не ранее первой минуты жизни, либо проведение процедуры «милкинг»), уменьшение количества и объема заборов анализов крови, предупреждение обсеменения ребенка грамотрицательной, внутригоспитальной флорой.

В неонатальный период, при развитии РАН уже с 8 дня жизни назначается эритропоэтин в дозе 200 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно в сочетании с лечебными дозами препаратов железа 5 мг/кг/сут через рот. Данные подходы терапии рекомендованы клиническими рекомендациями по диагностике и лечению РАН, направленными на поддержание эритропоэза и восполнение сывороточного железа. При тяжелой степени анемии у недоношенных детей и наличии сопутствующей патологии (дыхательная недостаточность, заболевания ЖКТ, оперативные вмешательства, парентеральное питание) проводится переливание эритроцитарной массы.

Экстремально недоношенные дети относятся к группе младенцев, которые имеют смешанный механизм развития анемии, особенности лабораторных показателей, трудности с усвоением энтерального железа, и часто требуют многократных заместительных переливаний эритроцитарных компонентов крови [8, 10].

Исходя из выше изложенного, проблема анемии у недоношенных детей не решена и требует дальнейшего изучения.

Цель: оценить сроки развития анемии недоношенных, степень тяжести анемии, показатели железа сыворотки крови, ферритина у недоношенных детей разных гестационных сроков. Оценить эффективность консервативной терапии и потребность в заместительных трансфузиях в зависимости от срока недоношенности.

Методы и материалы. Ретроспективно проанализированы 82 истории болезни недоношенных детей, родившихся и находившихся на лечении в отделении реанимации и патологии новорожденных и недоношенных детей в ГБУЗ «Забайкальском краевом перинатальный центр» на протяжении 2018-19 гг.

В исследование включались недоношенные дети (срок гестации 22-37 недель), из них в группу экстремально недоношенных (ЭН) (менее 28 недель гестации) включены 12 младенцев; очень недоношенных (ОН) (28-31 недели беременности) было 36 детей. В группе умеренно недоношенных (УН) (32-34 недели) $n=27$ и поздних недоношенных (ПН) (с 35 - до полных 37 недель) $n=7$ младенцев. Клинико-лабораторные критерии ранней анемии недоношенных выявлены у 61 ребенка из 82 т.е. у 74,4%.

Критерии исключения: развитие полиорганной недостаточности, проведение оперативного лечения желудочно-кишечного тракта, в том числе 3 стадия некротизирующего энтероколита, массивные кровотечения (ДВСК синдром, легочное желудочно-кишечное кровотечение), и случаи, закончившиеся летально.

Весо-ростовые показатели в группах исследования соответствовали сроку гестации. Медианные показатели веса, роста, окружности головы представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Антропометрические показатели новорожденных детей групп сравнения,
Me [25; 75 перцентили]

Группа	Срок гестации,	Вес, грамм	Рост, см	Окружность головы, см
ЭН	26,2 [25,5; 26,5]	860 [810; 980]	33 [31; 35]	24 [24; 26]
ОН	29,5 [29; 30,5]	1300 [1050; 1520]	28 [36; 40]	24 [23; 26]
УН	32,5 [32; 32,5]	1710 [1400; 1915]	40,5 [38; 44]	30 [29; 31]
ПН	34,5 [34,5; 36]	2258 [1916; 2600]	46,5 [44; 49]	32 [28; 33]

Распределение по полу в группах сравнения не имело различий (мальчики составляли около 59%, девочки – 41%).

В группах сравнения оценивались: степень анемии, показатели гемограммы (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, MCV, MCH, MCHC, цветной показатель), биохимические показатели крови (содержание железа (Fe) сыворотки крови, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки). Оценивались объем консервативного лечения РАН и кратность заместительной трансфузии.

Общеклинические анализы крови (периферический анализ, биохимия) проводили после рождения, в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией либо 1 раз в 3 дня, исследование проведено на аппаратах, входящих в оснащение ГБУЗ ЗКПЦ: гематологические анализаторы Sysmex XS 1000j, Миндрей BC-5150 и биохимический анализатор Cobas c311.

Тяжесть анемии у новорожденных детей оценивалась по данным клинических рекомендаций по железодефицитной анемии у детей [5].

Всем детям оказывалась базовая помощь в родовом зале. Отсроченное пережатие пуповины проводилось после 1 минуты жизни, при необходимости срочной реанимационной помощи – процедура «милкинг». Осуществлена дотация сцеженного молока всем младенцам. Энтеральное кормление проводилось в зависимости от зрелости ребенка, сопутствующей патологии сцеженным грудным молоком, с постепенным расширением в зависимости переносимости питания. В случае невозможности кормления материнским молоком использовались смеси для недоношенных, в соответствии с весом и сроком гестации. Для профилактики и лечения ранней анемии недоношенных согласно клинических рекомендаций после 8 дня жизни назначался эритропоэтин человеческий из расчета 200 МЕ/кг 3 раза в неделю парентерально и препараты железа в дозе 5 мг/кг/сут через рот [8, 10, 11, 12].

Статистические методы: признаки в группах наблюдения имели не нормальное распределение, их описание проведено с применением Медианы и 25-75 перцентили.

Сравнение количественных показателей проведено методом χ^2 с поправкой Йейтса (при значениях в таблице менее 5 использовался точный критерий Фишера (ф)), качественных показателей в зависимых группах (до и после лечения) – критерием Вилкоксона, в независимых группах – критерием Манна-Уитни (U-тест), при $p < 0,05$ различия считались значимыми. Использовались программы Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0 [13].

Результаты и обсуждения. Клинико-лабораторные критерии РАН диагностировались во всех группах наблюдения от 7 суток до 2 месяцев, что соответствует современным понятиям о сроках формирования ранней анемии недоношенных. В группе ЭН РАН развилась в 100% наблюдений, у ОН – 94,4%, УМ реализовали анемию в 48,1% случаев, ПН – в 28,6% наблюдений.

Клинические проявления отмечены у всех младенцев в виде бледности кожи и слизистых оболочек, тахикардии, тахипноэ или потребности в кислородотерапии, плоской весовой кривой. Лабораторно диагностировались снижение гемоглобина (менее 110 г/л), гематокрита (менее 27%), эритроцитов (менее $3,8 \cdot 10^{12}/л$), ретикулоцитов (менее 10-20%), MCV (менее 80 фл), MCH (менее 26 пг), MCHC (менее 33,9%), уровень железа (Fe) сыворотки крови менее 12,5 мкмоль/л, ферритина (менее 200-600 мкг/л), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови более 55,5 мкмоль/л [8,10].

Частота диагностики анемии у новорожденных в зависимости от срока гестации представлена в таблице 2.

Таблица 2

Частота диагностики анемии у новорожденных разного срока гестации

Срок гестации/ всего n=82	Степень тяжести анемии						Не развили анемию	
	Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень			
	Абс.ч	%	Абс.ч.	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
ЭН n=12	8	66,6	2	16,7	2	16,7	-	-
ОН n=36	24	66,6	8	22,2	2	5,6	2	5,6
УН n=27	13	48,1	-	-	-	-	14	51,9
ПН n=7	2	28,5	-	-	-	-	5	71,5

Ранняя анемия недоношенных развилась во всех группах сравнения. У младенцев с ЭН РАН выявлена в 100% наблюдений, с преобладанием легкой степени (66,6%), а средняя и тяжелая степени встречались в каждом шестом случае. У очень недоношенных новорожденных РАН диагностирована у 34 детей из 36, также преобладала легкая степень РАН – 67%, средняя степень анемии выявлена у каждого пятого (22%), тяжелая степень у 5,6%. В группе умеренно недоношенных заболевание диагностировано у 13 из 27 детей, в легкой форме, поздние недоношенные имели РАН в легкой степени в 28,5%. Статистически значимого различия в группах сравнения не получено ($df=6$, $p=0,1$) [13].

Таблица 3.

Содержание железа, ферритина, общей железосвязывающей способности в сыворотке крови, показатели MCV, MCH, MCHC у недоношенных детей разных сроков гестации, Me [25; 75 перцентили]

	Группы сравнения				U тест, p
	ЭН	ОН	УН	ПН	
Железо сыворотки мкмоль/л	10,6 [8,8; 12,1]	15,9 [12,3; 18,9]	18,7 [15,8; 20,5]	14,0 [12,1; 23,8]	$p1=0,007$ $p2=0,0002$ $p3=0,011$
Ферритин сыворотки мкг/л,	58,4 [52,8; 71,7]	165,5 [77,3; 195,0]	39,6 [35,4; 195,0]	103,0 [41,0; 165,0]	$p1=0,03$ $p2=0,897$ $p3=0,867$
ОЖСС, мкмоль/л	33,2 [28,0; 40,0]	37,5 [31,7; 44,0]	35,9 [30,3; 37,8]	35,2 [33,0; 42,0]	$p1=0,075$ $p2=0,194$ $p3=0,077$

MCV, фл	93,6 [90,1; 98,4]	101,7 [95,8; 106,5]	100,7 [97,7; 102,3]	98,7 [93,4; 103,1]	p1=0,056 p2=1,0 p3=0,148
MCH, пг	29,4 [28,2; 31,7]	33,1 [31,5; 35,8]	34,3 [32,4; 36,0]	32,5 [30,8; 34,5]	p1=1,0 p2=0,037 p3=1,0
MCHC, %	32,0 [31,3; 32,6]	33,3 [32,1; 33,8]	32,6 [32,3; 33,2]	32,6 [32,3; 34,3]	p1=0,151 p2=0,204 p3=0,238

Примечание: p1 – различия между группой ЭН и ОН, p2 – различия между группами ЭН и УН, p3 – различия между группами ЭН и ПН детей (Критерий Манна-Уитни).

При биохимическом исследовании крови дефицит железа (Fe) в сыворотке крови выявлен у всех детей с ЭН, а в группе с ОН у половины младенцев, УМ и ПМ с равной частотой 25% (таблица 3).

У младенцев с ЭН уровень Fe сыворотки крови к концу 2 недели был значимо ниже Ме 10,6 мкмоль/л (минимальные показатели 4,3, максимальные 15,3 мкмоль/л), чем в группах сравнениях. Медианные показатели железа у младенцев с ОН, УН и ПН были выше чем 12,5 мкмоль/л, т.е. находились на допустимом уровне.

Содержание сывороточного ферритина определялось после развития клинической картины анемии и снижения показателей гемоглобина, гематокрита, эритроцитов. Выявлено его значимое снижение у ЭН младенцев в сравнении с детьми, родившимися на сроке 29-32 недели гестации (58,4 у ЭН против 165,5 мкг/л у ОН). Общая железосвязывающая способность сыворотки крови повышается при развитии железодефицитного состояния, нормативными показателями считаются цифры от 12,5 до 55,5 мкмоль/л, у детей разных возрастных групп и взрослых. Однако нормативных показателей для недоношенных новорожденных в доступной литературе найти не удалось.

При сравнении ОЖСС в исследованных группах, у всех недоношенных младенцев Ме и 25-75 процентиль находились, примерно на одном уровне без значимого различия.

У детей всех групп сравнения установлено наличие крупных эритроцитов (макроцитов) с достаточным содержанием гемоглобина в них. В анализе периферической крови показатели среднего объема эритроцита (MCV) и среднего содержания гемоглобина (MCH) в нем были высокие, вне зависимости от причин, сроков развития и степени анемического синдрома. Также не установлено различий в показателях MCV и MCH, MCHC у младенцев разных сроков гестации. Однако, по данным исследований Кузьменко Г.Н., Харламовой Н.В, Назарова С.Б. и соавт. (2021 г), диагностически значимым критерием РАН является уровень MCHC ниже 33,1 % [14]. В группах нашего наблюдения низкие показатели MCHC выявлены во все сроки недоношенных. Данный факт может быть связан с тем, что у недоношенных детей после рождения продолжается плодовой тип кроветворения с пролонгированной циркуляцией эритроцитов с фетальным гемоглобином, крупного размера, но сниженным насыщением гемоглобином эритроцита.

Учитывая дефицит железа сыворотки крови с одновременной анемизацией, всем недоношенным детям назначались дозы полимальтозата железа 5 мг/кг/сут энтерально [8, 10-12]. Пероральные формы трехвалентного железа назначались в том случае, если ребенок получал энтеральное питание в физиологическом объеме, а при развитии сопутствующей желудочно-кишечной патологии (1 и 2 стадия некротизирующего энтероколита) препарат отменялся.

Учитывая патогенез РАН, младенцы всех сроков гестации в возрасте старше 8 дней получали препараты эритропозтинов в общепринятых дозах – 200 МЕ/кг 3 раза в неделю парентерально.

На фоне противоанемического лечения проведена оценка уровня железа сыворотки крови, до и после лечения, результаты представлены в таблице (таблица 4).

Таблица 4

Уровень сывороточного железа до и после лечения препаратами железа трехвалентного и эритропоэтина в группах сравнения, Ме [25; 75 перцентили]

Группы сравнения	Уровень железа сыворотки крови до лечения	Уровень железа сыворотки крови через 2 недели лечения	Критерий Вилкоксона, р
ЭН	10,65 [8,8; 12,1]	21,95 [17,8; 23,9]	p=0,011
ОН	15,95 [12,3; 18,9]	15,3 [12,1; 16,8]	p=0,465
УН	18,7 [15,8; 20,5]	15,9 [13,2; 25]	p=1,0
ПН	14,0 [12,1; 23,8]	10,85 [10,7; 11,0]	p=0,479

Примечание: р- различия до и после лечения, значимо при $p < 0,05$ (Критерий Вилкоксона)

На фоне приема железа (III) гидроксид полимальтозат в лечебных дозах в течение 2 недель в сыворотке крови значимо повысился содержание Fe только у ЭН, его уровень составил 21,95 ммоль/л [17,8-23,9] ($p=0,011$). В группах ОН применения энтеральных форм 3 валентного железа не приводило к его повышению, а у УН, ПН регистрировалось снижение содержания сывороточного железа.

Данный факт, возможно, связан с имеющейся сопутствующей патологией (нетравматические внутричерепные кровоизлияния, заболевания печени, снижение всасывание железа в кишечнике, обсеменение кишечника ребенка грамотрицательной флорой), проведением парентерального питания, недостатком фолиевой кислоты, витамина Е, белка, альбумина, трансферрина.

В лечении тяжелой степени анемии недоношенных использовалась гемотрансфузия переносчиков кислорода (эритроцитсодержащих компонентов крови). В группе ЭН эритроцитарная масса переливалась почти в 17% наблюдений, причем каждому второму младенцу потребовались повторные гемотрансфузии. Детям со сроком гестации 28-31 недели гемотрансфузии эритроцитарной массы проводились только в 5,6% случаев, из них каждый второй потребовал повторного переливания (ϕ , $p=0,297$). У младенцев с УН и ПН заместительные гемотрансфузии эритроцитарной массой не проводились.

Выводы. Таким образом, в нашем анализе установлено, что частота развития анемии зависит от срока гестации, наиболее подвержены младенцы с ЭН. У них РАН регистрируется в 100 % случаев. Тяжелые и среднетяжелые степени анемий недоношенных в неонатальном периоде диагностируются в группах ЭН и ОН детей. Значимый ранний дефицит Fe и ферритина сыворотки крови выявлен у ЭН. Причиной его, вероятно, являются крайне низкие запасы железа и микроэлементов, участвующих в кроветворении, ввиду малого срока гестации (пренатально транспорт микроэлементов происходит через плаценту от матери к ребенку после 32 недели гестации).

Общепринятые критерии железодефицитных состояний, такие как MCV, MCH, ОЖСС, ферритин у экстремально недоношенных новорожденных не могут достоверно констатировать развитие железодефицитной анемии. Низкие показатели МНС (менее 33,1%) зарегистрированы во всех группах сравнения и являются маркером РАН. Достоверным показателем нехватки железа у экстремально недоношенных детей является уровень железа сыворотки крови.

В группе детей с ЭН необходимо начинать дотацию препаратов железа как можно раньше, по мере стабилизации состояния, в лечебной дозе. Ввиду частого развития сопутствующей патологии, не позволяющей применять энтеральные формы препаратов железа, целесообразно назначать внутривенные формы, рекомендованные федеральными протоколами.

Список литературы:

1. Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Киртбая А.Р. Неотложные состояния у новорожденных детей: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 416.

2. Juul S. E., Derman R. J., Auerbach M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. *Neonatology*. 2019. 115(3). 269-274. doi: 10.1159/000495978/ Pubmed.com
3. Rao R., Georgieff M.K. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl*. 2002. 91(438). 124-9 doi: 10.1111/j.1651-2227.2002/ Pubmed.com
4. Esen U.I. Iron deficiency anaemia in pregnancy: The role of parenteral iron. *J Obstet Gynaecol*. 2017 Jan. 37(1). 15-18. doi: 10.1080/01443615.2016.1180505/ Pubmed.com
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии у детей. М. Редакция журнала Представительная власть - XXI век: законодательство, комментарии, проблемы. 2015. 44 с.
6. Баранова Т.И. Дисбаланс микроэлементов крови как причина изменения фосфолипидного состава мембран эритроцитов у детей с железодефицитной анемией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014. 2. 86-91.
7. Потапова В.Е., Лысенко И.М. Современные представления об этиологии и патогенезе анемии у недоношенных детей. *Охрана материнства и детства*. 2018. 1(31). 23-30.
8. Жетишев Р.А., Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Анемия новорожденных. Диагностика, профилактика, лечение. Клинические рекомендации. РАСПМ. 2015. 34 с.
9. Васильева Е.В., Асланян К.С., Пискунова С.Г. Железодефицитная анемия у детей: современный взгляд гематолога. *Главный врач*. 2017. 3(56).6-10.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных. М. 2013. 11 с.
11. Радченко Л.Г., Струков В.И., Максимова М.Н., Долгушкина Г.В., Шербакова Ю.Г., Митрофанова А.В., Волик Е.Г., Филатова О.А., Камардина Л.В., Линёва Л.С. Мальтофер в комплексной терапии анемического синдрома у недоношенных детей. В сборнике: Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. Материалы XVIII Межрегиональной научно-практической конференции ГБОУ ДПО "Пензенский институт усовершенствования врачей" Минздрава России [Электронный ресурс]. 2016. 224-226.
12. Сенькевич О.А., Сметанина Е.А., Йилг А.Н. Выбор терапевтической тактики при ранней анемии недоношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: результаты исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2016. 1 (13). 33-37.
13. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. М. Издательство «БИНОМ-Пресс». 2010. 528 с.
14. Кузьменко Г.Н., Харламова Н.В., Назаров С.Б., Матвеева Е.А., Иваненкова Ю.А. Возможности современного клинического анализа крови для оценки эритропоэза у глубоко недоношенных новорожденных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021. 1(66). 26-34.

References.

1. Ionov O.V., Degtyarev D.N., Kirtbaya A.R. Emergencies in newborns: a guide for doctors. Moscow : GEOTAR-Media, 2020. 416 p. in Russian.
2. Juul S.E., Derman R.J., Auerbach M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. *Neonatology*. 2019. 115(3). 269-274. doi: 10.1159/000495978/ Pubmed.com
3. Rao R., Georgieff M.K. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl*. 2002. 91(438). 124-9 doi: 10.1111/j.1651-2227.2002/ Pubmed.com
4. Esen U.I. Iron deficiency anaemia in pregnancy: The role of parenteral iron. *J Obstet Gynaecol*. 2017 Jan 37(1).15-18. doi: 10.1080/01443615.2016.1180505/ Pubmed.com
5. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Chernov V.M., Tarasova I.S. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in children. Moscow. Editorial Office of the Journal Representative Power - XXI Century: Legislation, Comments, Problems. 2015. 44 p. in Russian.

6. Baranova T.I. Imbalance of blood trace elements as a cause of changes in the phospholipid composition of erythrocyte membranes in children with iron deficiency anemia. *Zabajkal'skij meditsinskij vestnik*. 2014. 2. 86-91. in Russian.
7. Potapova V.E., Lysenko I.M. Modern concepts of the etiology and pathogenesis of anemia in premature infants. *Okhrana materinstva i detstva*. 2018. 1(31). 23-30. in Russian.
8. Zhetishev R.A., Shabalov N.P., Ivanov D.O. Anemia of the newborn. Diagnostics, prevention, treatment. Clinical guidelines. RASPM. 2015. 34 p. in Russian.
9. Vasil'eva E.V., Aslanyan K.S., Piskunova S.G. Iron deficiency anemia in children: a modern view of a hematologist. *Glavnyj vrach*. 2017. 3(56). 6-10. in Russian.
10. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of early anemia of prematurity. M. 2013. 11 p. in Russian.
11. Radchenko L.G., Strukov V.I., Maksimova M.N., Dolgushkina G.V., SHERBakova YU.G., Mitrofanova A.V., Volik E.G., Filatova O.A., Kamardina L.V., Linyova L.S. Maltofer in the complex therapy of anemic syndrome in premature infants. In the collection: Topical issues of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients. Materials of the XVIII Interregional Scientific and Practical Conference of the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Penza Institute for Advanced Training of Doctors" of the Ministry of Health of Russia. 2016. 224-226. in Russian.
12. Sen'kevich O.A., Smetanina E.A., Jilg A.N. The choice of therapeutic tactics for early anemia of prematurity in infants with very low and extremely low birth weight: results of a study. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016. - 1(13). 33-37. in Russian.
13. Khalafyan A.A. STATISTICA 6. Statistical data analysis. Moscow . "BINOM-Press". 2010. 528 p. in Russian.
14. Kuz'menko G.N., Harlamova N.V., Nazarov S.B., Matveeva E.A., Ivanenkova YU.A. Possibilities of the modern clinical blood test for the assessment of erythropoiesis in very premature infants. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2021. 1(66). 26-34. in Russian.